PARIJS

FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS HOTEL DIEU

108

Année 1972 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(doctorat d'Etat)

par

TOCHON Jean Marie

Né le 30 mai 1947 à Alger

Présentée et soutenue publiquement le :

COMPARAISON DES EFFETS CLINIQUES DE L'ALPHA-METHYL-DOPA, DE LA CLONIDINE, DE LA GUANETHIDINE ET DE LA RESERPINE DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE SEVERE SOUMISE A UNE DEPLETION HYDROSODEE PREALABLE

Président : M. le Professeur MILLIEZ

FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS HOTEL DIEU

Année 1972 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(doctorat d'Etat)

par

TOCHON Jean Marie

Né le 30 mai 1947 à Alger

Présentée et soutenue publiquement le :

COMPARAISON DES EFFETS CLINIQUES DE L'ALPHA-METHYL-DOPA, DE LA CLONIDINE, DE LA GUANETHIDINE ET DE LA RESERPINE DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE SEVERE SOUMISE A UNE DEPLETION HYDROSODEE PREALABLE

Président : M. le Professeur MILLIEZ

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur SAFAR

qui m'a dirigé dans ce travail,

A Monsieur le Professeur MILLIEZ,

Doyen de la Faculté de Médecine

Broussais - Hôtel Dieu,

qui m'a fait l'honneur d'accepter
de présider cette thèse,

A mes frères,

A mon Père et à ma Mère

à qui je dois tout,

A Annick,

A Monsieur le Professeur DEPARIS,

Monsieur le Professeur OLIVIER,

Monsieur le Professeur COURY,

Monsieur le Docteur RULLIERE,

Monsieur le Professeur MAURICE,

Monsieur le Professeur HOUSSET.

A Monsieur le Docteur DARMONI,

Monsieur le Docteur BORIE.

P L A N

INTRODUCTION

A - MATERIEL

- Nombre de Patients
- Age - Sexe
- Hypertension Artérielle Permanente (Surveillance de 5 jours)
- Hypertension Artérielle sévère : Pression artérielle moyenne - Fond d'oeil - Hypertrophie ventriculaire gauche - Clearance de la créatinine ou Créatininémie.
- Hypertension artérielle essentielle : Explorations effectuées.

B - PROTOCOLE THERAPEUTIQUE

I - Période I (jour 0 au jour 4) - Contrôle de la sévérité de l'hypertension.

II - Période II (jour 5 au jour 9) - Déplétion hydro-sodée.

III - Période III (jour 10 au jour 12) - Chute significative de la pression artérielle par introduction de l'anti-hypertenseur.

IV - Période IV (jour 13 au jour 21) - Adaptation de la thérapeutique en fonction des résultats obtenus.

V - Période V (jour 22 au jour 60) - Surveillance du traitement en anbulatoire.

C - METHODES D'ETUDE

I - Clinique : Pression artérielle couché
Pression artérielle debout
Pression artérielle moyenne

II - Biologique : Ionogramme sanguin
Ionogramme urinaire
Clearance de la créatinine
Uricémie
Glycémie
Tétrahydroaldostérone urinaire

III - Statistiques :
Valeurs moyennes
Déviations standard
Test de "t"

D - RESULTATS

I - Poids

II - Pression artérielle moyenne
couché
debout

III - Fréquence cardiaque

IV - Urée sanguine
Créatininémie

V - Ionogramme :
Hématocrite
Protidémie
Natrémie
Kaliémie

VI - Uniquement pour les périodes I et V
- Electrocardiogramme
- Tétrahydroaldostérone
- Fond d'oeil

VII- Effets secondaires

E - COMMENTAIRES

I - Bases Physiopathologiques du protocole

- Anti-hypertenseurs et Sodium
- Déplétion hydrosodée et anti-hypertenseurs.

II - But du travail

Comparaison de l'efficacité clinique des anti-hypertenseurs inhibant le système nerveux sympathique.

III - Critique du travail

1 - Nombre de patients
2 - autres protocoles : comparaison de drogues

IV - Résultats

1 - Cas particulier de :
Réserpine
Guanéthidine

2 - Comparaison de :
Clonidine
Alpha méthyl Dopa

V - Les dangers du traitement

Accidents ischémiques
Hypotension orthostatique
Insuffisance rénales

VI - Conclusions pratiques

1 - surveillance
2 - rôle de la déplétion sodée

CONCLUSION

TABLEAUX

LEGENDES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

-:-

INTRODUCTION

Les propriétés pharmacodynamiques des principales drogues anti-hypertensives sont peu connues (1). De ce fait, les différents protocoles thérapeutiques sont mal codifiés. Réserpine et guanéthidine sont particulièrement préconisées dans les crises hypertensives et les hypertensions sévères (2), cependant que clonidine et alpha-méthyl-dopa sont plus couramment utilisées dans les hypertensions de moyenne gravité (3-4). Le but de ce travail est de comparer, pour une baisse tensionnelle identique, l'effet de 4 drogues anti-hypertensives agissant par l'intermédiaire d'un bloquage du système nerveux sympathique (1). Les 4 drogues utilisées sont l'alpha-méthyl-dopa, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine. Les sujets étudiés ont tous une hypertension sévère et sont, de ce fait, l'objet d'une déplétion hydro-sodée préalable à la médication anti-hypertensive, ce qui lui assure le maximum d'action (5).

* *

*

A - MATERIEL

Vingt-cinq patients hospitalisés (19 hommes et 6 femmes) dont l'âge moyen est de 42 ans (extrêmes : 36 et 53 ans), font l'objet de cette étude. Tous ces malades ont une hypertension sévère : la pression artérielle diastolique, mesurée 6 fois par jour, est toujours supérieure ou égale à 130 mm Hg ; le fond d'oeil montre constamment des hémorragies et des exsudats et/ou un oedème papillaire (4 cas) ; la clearance moyenne de la créatinine est de 63 ml/mn (valeurs extrêmes : 26 et 102 ml/mn) ; une hypertrophie ventriculaire gauche est habituelle (22 cas) et il existe de plus une insuffisance cardiaque congestive chez 4 patients. Dans tous les cas, l'hypertension est essentielle comme le montrent ionogrammes sanguin et urinaire, dosage de l'acide vanyl mandélique, urographie intraveineuse minutée avec lavage osmotique à l'urée et/ou artériographie rénale. Les patients ayant des antécédents d'insuffisance coronaire et/ou d'accidents neurologiques sont exclus de cette étude. Le traitement anti-hypertenseur est arrêté depuis au moins un mois.

* *

*

B - PROTOCOLE THERAPEUTIQUE

Dix patients ont été traités par la clonidine, 9 par l'alpha-méthyl-dopa, 3 par la guanéthidine et 3 par la réserpine. Les modalités thérapeutiques sont identiques dans les 4 groupes et sont schématisées dans la figure 1 :

- Période I (jour 0 au jour 4)

La mise en observation, sous régime normosodé (110 mEq/jour) permet d'affirmer le caractère essentiel et sévère de l'hypertension artérielle.

- Période II (jour 5 au jour 9)

Une déplétion hydro-sodée est obtenue par diminution de l'apport en sodium (20 mEq/jour) et recours à une thérapeutique diurétique associant spironolactone (300 mg ; 3 à 5 mg/kg/jour) et furosémide (2 à 2,5 mg/kg/j) ; la posologie de la furosémide est ajustée de façon à obtenir en 4 jours une réduction de 5% du poids corporel.

- Période III (jour 10 au jour 12)

L'apport en sodium reste identique (20 mEq/jour). Les doses de spironolactone (2,5 à 4,5 mg/kg/jour) et de furosémide (1,2 à 1,8 mg/kg/jour) sont maintenues ou abaissées de manière à garder une courbe de poids stable. Un anti-hypertenseur est alors adjoint. La voie d'administration est intra-musculaire. Le produit est donné toutes les 6 heures et la dose adaptée en fonction de la pression artérielle diastolique. Le retour de la pression artérielle à la normale est obtenu avec des doses moyennes de 16 mg/kg/jour pour l'alpha-méthyl-dopa (environ 1000mg/jour), 7 γ/kg/jour pour la clonidine (environ 450 γ /jour), 0,65 mg/kg/jour pour la guanéthidine (environ 40 mg/jour), 0,04 mg/kg/jour (environ 3 mg/jour) pour la réserpine.

- Période IV (jour 13 au jour 21)

L'ensemble de la thérapeutique est adapté de façon à obtenir le maximum d'effet sur la pression artérielle pour un minimum d'effets secondaires. Les diurétiques demeurent à des doses identiques, de même que l'anti-hypertenseur administré. L'apport sodé est progressivement augmenté pour aboutir à un apport moyen de 70 mEq/jour. Une drogue hypo-uricémiante est constamment associée. L'hospitalisation se termine à la fin de cette période.

- Période V (jour 22 au jour 60)

Une surveillance périodique en ambulatoire permet de réajuster le traitement. Une hospitalisation deux mois après le début de la thérapeutique permet de contrôler son efficacité. A cette date, l'apport sodé demeure inchangé. La dose de spironolactone est comprise entre 2,5 et 4,3 mg/kg/jour. La dose de furosémide oscille entre 1,5 et 2,3 mg/kg/jour. Les doses d'anti-hypertenseurs sont de 20 mg/kg/jour pour l'alpha-méthyldopa, 9 γ/kg/jour pour la clonidine, 0,5 mg/kg/jour pour la guanéthidine, 0,05 mg/kg/jour pour la réserpine.

* *

*

C - METHODES D'ETUDE

La surveillance clinique journalière à l'Hôpital se fonde essentiellement sur le poids, la diurèse, la fréquence cardiaque et la pression artérielle. La pression artérielle est mesurée six fois par jour en clino et orthostatisme.

La moyenne des pressions artérielles diastolique et systolique permet de calculer la pression artérielle moyenne selon la formule :

Pression artérielle moyenne = pression artérielle diastolique + 1/3 pression artérielle différentielle.

La surveillance biologique comporte ionogrammes sanguin et urinaire répétés. La fonction rénale est appréciée en début et fin d'hospitalisation sur la créatininémie et la clearance de la créatinine. L'électrocardiogramme, l'examen du fond d'oeil et la tétrahydro-aldostéronurie sont déterminés également en début et en fin d'hospitalisation.

* *

*

D - RESULTATS

- Poids (tableau I) : les patients recevant de la guanéthidine et de la réserpine ont un poids initial plus élevé ; les chutes de poids sont comprises entre 4,8 et 5,8% selon les groupes de patients.

- Pression artérielle moyenne clinostatique (tableau II) : lors de la mise en observation (période I), les niveaux de pression artérielle sont identiques dans les 4 groupes. Lors de la déplétion hydro-sodée (période II), les patients des groupes de la guanéthidine et de la réserpine ont un abaissement significatif de la pression artérielle ($p < 0,01$). Quelle que soit la drogue utilisée, la normalisation de la pression artérielle est obtenue au cours des périodes III, IV et V. Les chiffres sont sensiblement identiques dans les 4 groupes. Les valeurs de pression artérielle moyenne en début et en fin de traitement sont très significativement différentes ($p < 0,001$).

- Pression artérielle orthostatique (tableau II) : avant toute thérapeutique, il n'est pas constaté d'hypotension orthostatique sauf dans le groupe de la clonidine. L'hypotension orthostatique est constante (mais d'intensité variable) après déplétion hydro-sodée et mise en route du traitement anti-hypertenseur (période III). Les pourcentages d'abaissement par rapport à la position couchée sont de 13% pour l'alpha-méthyl-dopa, 15% pour la clonidine, 22% pour la réserpine et la guanéthidine (période III) . L'hypotension orthostatique diminue, sauf dans le cas de la guanéthidine, lors de l'adaptation thérapeutique (période IV et V). Au deuxième mois, les pourcentages d'abaissement sont respectivement de 8% pour l'alpha-méthyl-dopa, 24% pour la guanéthidine, 10% pour la réserpine. La clonidine à ce stade n'entraîne pas d'hypotension orthostatique (alors que celle-ci existait à la période de contrôle).

INTRODUCTION

Les propriétés pharmacodynamiques des principales drogues anti-hypertensives sont peu connues (1). De ce fait, les différents protocoles thérapeutiques sont mal codifiés. Réserpine et guanéthidine sont particulièrement préconisées dans les crises hypertensives et les hypertensions sévères (2), cependant que clonidine et alpha-méthyl-dopa sont plus couramment utilisées dans les hypertensions de moyenne gravité (3-4). Le but de ce travail est de comparer, pour une baisse tensionnelle identique, l'effet de 4 drogues anti-hypertensives agissant par l'intermédiaire d'un bloquage du système nerveux sympathique (1). Les 4 drogues utilisées sont l'alpha-méthyl-dopa, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine. Les sujets étudiés ont tous une hypertension sévère et sont, de ce fait, l'objet d'une déplétion hydro-sodée préalable à la médication anti-hypertensive, ce qui lui assure le maximum d'action (5).

* *

*

A - MATERIEL

Vingt-cinq patients hospitalisés (19 hommes et 6 femmes) dont l'âge moyen est de 42 ans (extrêmes : 36 et 53 ans), font l'objet de cette étude. Tous ces malades ont une hypertension sévère : la pression artérielle diastolique, mesurée 6 fois par jour, est toujours supérieure ou égale à 130 mm Hg ; le fond d'oeil montre constamment des hémorragies et des exsudats et/ou un oedème papillaire (4 cas) ; la clearance moyenne de la créatinine est de 63 ml/mn (valeurs extrêmes : 26 et 102 ml/mn) ; une hypertrophie ventriculaire gauche est habituelle (22 cas) et il existe de plus une insuffisance cardiaque congestive chez 4 patients. Dans tous les cas, l'hypertension est essentielle comme le montrent ionogrammes sanguin et urinaire, dosage de l'acide vanyl mandélique, urographie intraveineuse minutée avec lavage osmotique à l'urée et/ou artériographie rénale. Les patients ayant des antécédents d'insuffisance coronaire et/ou d'accidents neurologiques sont exclus de cette étude. Le traitement anti-hypertenseur est arrêté depuis au moins un mois.

* *

*

B - PROTOCOLE THERAPEUTIQUE

Dix patients ont été traités par la clonidine, 9 par l'alpha-méthyl-dopa, 3 par la guanéthidine et 3 par la réserpine. Les modalités thérapeutiques sont identiques dans les 4 groupes et sont schématisées dans la figure 1 :

- Période I (jour 0 au jour 4)

La mise en observation, sous régime normosodé (110 mEq/jour) permet d'affirmer le caractère essentiel et sévère de l'hypertension artérielle.

- Période II (jour 5 au jour 9)

Une déplétion hydro-sodée est obtenue par diminution de l'apport en sodium (20 mEq/jour) et recours à une thérapeutique diurétique associant spironolactone (300 mg ; 3 à 5 mg/kg/jour) et furosémide (2 à 2,5 mg/kg/j) ; la posologie de la furosémide est ajustée de façon à obtenir en 4 jours une réduction de 5% du poids corporel.

- Période III (jour 10 au jour 12)

L'aprort en sodium reste identique (20 mEq/jour). Les doses de spironolactone (2,5 à 4,5 mg/kg/jour) et de furosémide (1,2 à 1,8 mg/kg/jour) sont maintenues ou abaissées de manière à garder une courbe de poids stable. Un anti-hypertenseur est alors adjoint. La voie d'administration est intra-musculaire. Le produit est donné toutes les 6 heures et la dose adaptée en fonction de la pression artérielle diastolique. Le retour de la pression artérielle à la normale est obtenu avec des doses moyennes de 16 mg/kg/jour pour l'alpha-méthyl-dopa (environ 1000mg/j 7 γ/kg/jour pour la clonidine (environ 450 γ /jour), 0,6[illegible] mg/kg/jour pour la guanéthidine (environ 40 mg/jour), 0,04 mg/kg/jour (environ 3 mg/jour) pour la réserpine.

- Période IV (jour 13 au jour 21)

L'ensemble de la thérapeutique est adapté de façon à obtenir le maximum d'effet sur la pression artérielle pour un minimum d'effets secondaires. Les diurétiques demeurent à des doses identiques, de même que l'anti-hypertenseur administré. L'apport sodé est progressivement augmenté pour aboutir à un apport moyen de 70 mEq/jour. Une drogue hypo-uricémiante est constamment associée. L'hospitalisation se termine à la fin de cette période.

- Période V (jour 22 au jour 60)

Une surveillance périodique en ambulatoire permet de réajuster le traitement. Une hospitalisation deux mois après le début de la thérapeutique permet de contrôler son efficacité. A cette date, l'apport sodé demeure inchangé. La dose de spironolactone est comprise entre 2,5 et 4,3 mg/kg/jour. La dose de furosémide oscille entre 1,5 et 2,3 mg/kg/jour. Les doses d'anti-hypertenseurs sont de 20 mg/kg/jour pour l'alpha-méthyldopa, 9 γ/kg/jour pour la clonidine, 0,5 mg/kg/jour pour la guanéthidine, 0,05 mg/kg/jour pour la réserpine.

* *

*

C - PARAMETRES D'ETUDE

La surveillance clinique journalière à l'Hôpital se fonde essentiellement sur le poids, la diurèse, la fréquence cardiaque et la pression artérielle. La pression artérielle est mesurée six fois par jour en clino et orthostatisme.

La moyenne des pressions artérielles diastolique et systolique permet de calculer la pression artérielle moyenne selon la formule :

Pression artérielle moyenne = pression artérielle diastolique + 1/3 pression artérielle différentielle.

La surveillance biologique comporte ionogrammes sanguin et urinaire répétés. La fonction rénale est appréciée en début et fin d'hospitalisation sur la créatininémie et la clearance de la créatinine. L'électrocardiogramme, l'examen du fond d'oeil et la tétrahydro-aldostéronurie sont déterminés également en début et en fin d'hospitalisation.

* *

*

D - R E S U L T A T S

- Poids (tableau I) : les patients recevant de la guanéthidine et de la réserpine ont un poids initial plus élevé ; les chutes de poids sont comprises entre 4,8 et 5,8% selon les groupes de patients.

- Pression artérielle moyenne clinostatique (tableau II) : lors de la mise en observation (période I), les niveaux de pression artérielle sont identiques dans les 4 groupes. Lors de la déplétion hydro-sodée (période II), les patients des groupes de la guanéthidine et de la réserpine ont un abaissement significatif de la pression artérielle ($p < 0,01$). Quelle que soit la drogue utilisée, la normalisation de la pression artérielle est obtenue au cours des périodes III, IV et V. Les chiffres sont sensiblement identiques dans les 4 groupes. Les valeurs de pression artérielle moyenne en début et en fin de traitement sont très significativement différentes ($p < 0,001$).

- Pression artérielle orthostatique (tableau II) : avant toute thérapeutique, il n'est pas constaté d'hypotension orthostatique sauf dans le groupe de la clonidine. L'hypotension orthostatique est constante (mais d'intensité variable) après déplétion hydro-sodée et mise en route du traitement anti-hypertenseur (période III). Les pourcentages d'abaissement par rapport à la position couchée sont de 13% pour l'alpha-méthyl-dopa, 15% pour la clonidine, 22% pour la réserpine et la guanéthidine (période III). L'hypotension orthostatique diminue, sauf dans le cas de la guanéthidine, lors de l'adaptation thérapeutique (période IV et V). Au deuxième mois, les pourcentages d'abaissement sont respectivement de 8% pour l'alpha-méthyl-dopa, 24% pour la guanéthidine, 10% pour la réserpine. La clonidine à ce stade n'entraîne pas d'hypotension orthostatique (alors que celle-ci existait à la période de contrôle).

- Fonction rénale (tableau III) : les valeurs initiales de l'urée et de la créatinine sont plus basses dans les groupes de la guanéthidine et de la réserpine. Les variations de ces deux paramètres sont parallèles au cours de l'évolution. L'augmentation se produit dès la phase de déplétion sodée (période I) et atteint son maximum lors de la mise en route du traitement antihypertenseur (période III) : le pourcentage d'augmentation par rapport à la période I est de 100% ($p < 0,01$) ; il est identique dans tous les groupes. Urée et créatinine plasmatiques s'abaissent aux périodes IV et V ; le pourcentage d'augmentation de la créatinine plasmatique au deuxième mois est de 41% pour l'alpha-méthyl-dopa, 53% pour la clonidine, 82% pour la guanéthidine, et 91% pour la réserpine.

- Ionogramme sanguin : Il n'est pas constaté de variation significative de la natrémie et de la kaliémie tout au long du traitement.

- Electrocardiogramme (tableau IV) : De la période I à la période V, des modifications identiques sont observées quelle que soit la drogue étudiée : normalisation de l'axe de QRS, diminution de l'index de Sokolow, redressement des ondes T en D1, VL, V5, V6. La fréquence cardiaque s'abaisse significativement sous clonidine et réserpine et ne se modifie pas sous guanéthidine et alpha-méthyl-dopa.

- Fond d'oeil : 11 patients sur 25 ont une amélioration du fond d'oeil avec disparition de l'oedème papillaire et/ou des hémorragies et des exsudats.

- Tétra-hydro aldostérone urinaire : Les valeurs moyennes de la période initiale sont 65 ± 38 γ/24 h pour l'alpha-méthyl dopa, 57 ± 26 γ/24h pour la clonidine, 53 ± 12 γ/24 h pour la gua-

néthidine, 38 ± 23 γ/24 h pour la réserpine ; en fin de traitement, les chiffres moyens oscillent entre 136 et 197 γ/24 h selon le groupe. Les différences par rapport à la période initiale sont hautement significatives ($p < 0,001$).

- Effets secondaires (tableau V) : un accident thérapeutique majeur est la survenue d'une hémorragie digestive lors du traitement par la réserpine. L'impuissance sexuelle est fréquente et également répartie dans les groupes. Les autres effets secondaires s'atténuent de la période II à la période V. Ils sont plus nombreux sous clonidine.

* *

*

E - C O M M E N T A I R E S

Le but de ce travail est de comparer les effets anti-hypertenseurs de 4 drogues agissant principalement en inhibant le système nerveux sympathique, alpha-méthyl-dopa, la clonidine, la guanéthidine et la réserpine.

Tous les patients étaient porteurs d'une hypertension sévère, ce qui permet d'apprécier au mieux l'efficacité thérapeutique. La déplétion hydro-sodée permet une potentialisation de l'action des drogues (5-6) et s'oppose à la rétention sodée liée à l'usage isolé de l'anti-hypertenseur (1). Dans les hypertensions sévères, la seule déplétion hydro-sodée modifie peu la pression artérielle contrairement à ce qui est observé dans les hypertensions modérées (7). Ces faits permettent de comprendre que l'on puisse juger de façon satisfaisante l'action d'une drogue anti-hypertensive malgré une déplétion hydro-sodée préalable. L'association spironolactone - furosémide se justifie par la souci d'obtenir une réduction rapide du pool sodé sans modification notable des données hydro-électrolytiques et notamment de la kaliémie.

L'abaissement de la pression artérielle apparaît identique quelle que soit la drogue utilisée. Il faut cependant noter que les hypertensions des groupes de la réserpine et de la guanéthidine sont sensiblement moins sévères que celles des deux autres groupes : la fonction rénale est toujours normale ; la seule déplétion sodée a entraîné un abaissement notable mais insuffisant de la pression artérielle. De plus, les doses de réserpine et de guanéthidine utilisées sont comparativement plus fortes, entraînant des effets secondaires plus prononcés : la réserpine est responsable d'une hémorragie digestive, la guanéthidine d'hypotension orthostatique plus marquée et plus persistante. Ces faits ont justifié l'arrêt précoce de l'essai théra-

peutique concernant ces deux drogues. Cece explique l'inégalité de nombre dans les différents groupes. Par contre, l'effet anti-hypertenseur de la clonidine et de l'alpha-méthyl-dopa est identique.

Les effets secondaires mineurs sont plus fréquents avec la clonidine. L'hypotension orthostatique au cours du traitement est absente pour la clonidine, modérée pour l'alpha-méthyl-dopa (sauf à la période d'attaque). L'impuissance sexuelle est l'effet secondaire le plus important. Il est également réparti dans ces deux groupes.

L'insuffisance rénale est constante et de même intensité quelle que soit la drogue utilisée. Elle apparaît dès la phase de déplétion hydro-sodée, s'accentue lors de l'administration de l'anti-hypertenseur (période III), s'atténue progressivement lors des périodes IV et V. Au 60ème jour, la créatinine plasmatique reste plus élevée qu'à la période initiale. La part fonctionnelle de cette insuffisance rénale est importante, sinon exclusive, en raison de la déplétion hydro-sodée et de l'abaissement du débit cardiaque habituellement constaté au cours de ces thérapeutiques (8-9). Pour que l'effet anti-hypertenseur des drogues soit maximum, la conservation d'un certain degré d'insuffisance rénale fonctionnelle est indispensable. Les dosages répétés de la tétra-hydro-aldostérone urinaire montrent un taux maximal au 60ème jour, quelle que soit la drogue utilisée. Cet hyperaldostéronisme pourrait s'expliquer par l'usage de diurétiques entraînant la déplétion hydro-sodée. Il s'agirait alors d'un hyperaldostéronisme secondaire, lequel devrait s'accompagner d'une augmentation de l'activité rénine plasmatique. Certaines études (10) ont montré que l'activité rénine plasmatique n'était pas obligatoirement élevée dans ces états. De ce fait, l'hyperaldostéronisme est de signification discutable et ne comporte pas de valeur pronostique au cours du traitement des hypertensions sévères.

* *

*

C O N C L U S I O N S

L'effet anti-hypertenseur des quatre drogues agissant principalement par inhibition du système nerveux sympathique est analogue chez 25 patients ayant une hypertension artérielle sévère. Les drogues utilisées sont l'alpha-méthyldopa (9 patients), la clonidine (10 patients), la guanéthidine (3 patients), la réserpine (3 patients). Une déplétion hydrosodée préalable est effectuée par association de spironolactone et de furosémide : elle est identique chez tous les patients (chute de poids de 5% du poids corporel). Quelle que soit la drogue employée, le traitement entraîne des effets identiques :

a) normalisation de la pression artérielle (abaissement moyen 30%,

b) amélioration du fond d'oeil et de l'électrocardiogramme,

c) insuffisance rénale fonctionnelle, qui est respectée partiellement de manière à conserver un effet anti-hypertenseur correct,

d) augmentation de la tétra-hydro-aldostérone urinaire, de signification discutée.

Les effets secondaires de la guanéthidine (hypotension orthostatique) et de la réserpine (hémorragie digestive) ont rapidement conduit à l'arrêt de l'essai thérapeutique de ces drogues.

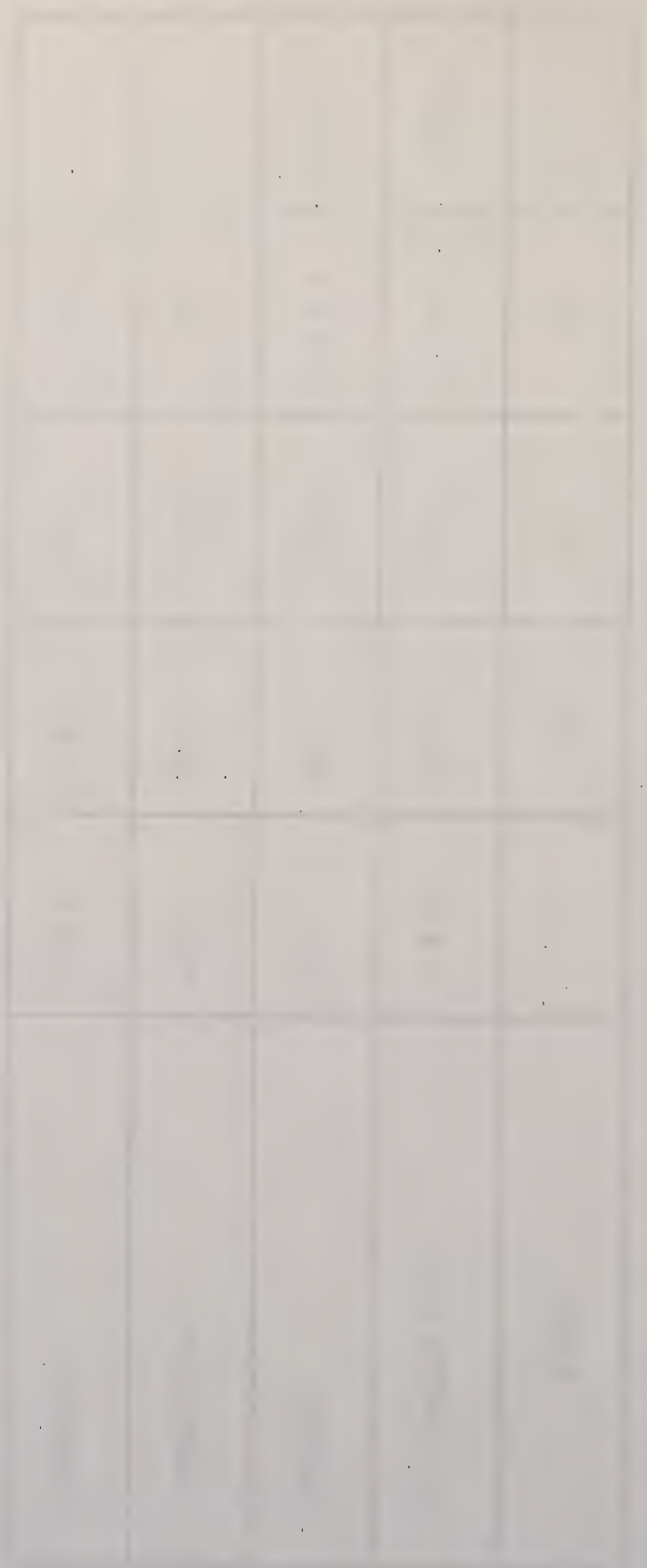
L'alpha-méthyl-dopa et la clonidine utilisées à des doses relativement faibles, paraissent être, dans les hypertensions sévères, les plus efficaces parmi les drogues inhibant le système nerveux sympathique.

* *

*

T A B L E A U I

PERIODE	I	II	III	IV	V
ALPHA METHYL DOPA	66 ± 13	62 ± 12	63 ± 12	62 ± 12	64 ± 13
CLONIDINE	69 ± 4	65 ± 4	65 ± 4	63 ± 3	65 ± 3
GUANETHIDINE	86 ± 9	83 ± 8	82 ± 9	81 ± 9	82 ± 9
RESERPINE	85 ± 4	80 ± 4	80 ± 5	79 ± 5	81 ± 1



T A B L E A U I I

PERIODE	I		II		III		IV		V	
	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D
ALPHA METHYL DOPA	159 ± 19	159 ±15	142±22	132±16	112±15	97±18	106±13	96±9	110±13	101±12
CLONIDINE	155±2	149±5	147±4	137±4	98±3	83±4	98±2	75±9	110±4	110±7
GUANETHIDINE	152±1	151±9	129±10	120±5	114±2	89±25	105±12	90±19	90±3	68±6
RESERPINE	168±16	172±22	132±4	126±4	114±4	89±18	97±10	82±7	91±10	82±12

TABLEAU III

PERIODE		I	II	III	IV	V
ALPHA METHY DOPA	UREE (mg/100 ml)	54±29	82±47	107±47	105±48	103±45
	CREATININEMIE (mg/100 ml)	1,7±1,9	2,9±1,9	3,4±2,8	2,6±2,3	2,4±1,8
CLONIDINE	UREE (ng/100 nl)	44±1	80±7	139±9	101±11	96±15
	CREATININEMIE (ng/100 nl)	1,5±0,1	2,5±0,3	2,9±0,4	2,3±0,3	2,3±0,3
GUANETHIDINE	UREE (ng/100nl)	23±8	62±20	122±25	110±43	83±15
	CREATININEMIE (ng/100 nl)	1,1±0,1	1,8±0,6	2,4±0,6	19	2±0,4
RESERPINE	UREE (ng/100 nl)	35±9	93±15	117±10	58±10	80±14
	CREATININEMIE (ng/100 nl)	1,1±0,3	2,8±0,4	2,3±0,7	1,7±0,5	2,1±0,8

T A B L E A U I V

	AXE DE QRS	INDEX DE SOKOLOW (mn)	T NEGATIF (D1 VL V5 V6)	FREQUENCE CARDIAQUE (/mn)
ALPHA METHYL DOPA	2±33 / 24±29	52±13 / 39±15	5/9 / 2/9	86±14 / 80±7
CLONIDINE	10±22 / 21±32	50±6 / 31±4	8/10 / 5/10	77±2 / 61±2
GUANETHIDINE	25±23 / 27±15	34±14 / 29±10	2/3 / 2/3	82±6 / 76±3
RESERPINE	-3±21 / -10±18	35±5 / 25±7	1/3 / 1/3	84±7 / 68±9

T A B L E A U V

ALPHA METHYL DOPA	CLONIDINE	GUANETHIDINE	RESERMINE
Somnolence : 4 Hypotension orthostatique : 9	Somnolence : 10 Constipation : 8 Troubles vasomoteurs d'extrémités : 8 Vertiges : 6 Sécheresse de bouche : 3 Hypotension orthostatique : 5	Hypotension orthostatique : 3 Troubles digestifs : 2	Torpeur : 3 Troubles digestifs : 2 Hypotension orthostatique : 2 Hémorragie digestive : 1

LEGENDE DES TABLEAUX ET FIGURES

FIGURE 1 : Exemple du schéma thérapeutique utilisé (l'anti-hypertenseur est ici la CLONIDINE).

TABLEAU I : Etude du poids.
Légende : les valeurs moyennes sont accompagnées de la déviation standard.

TABLEAU II : Etude de la pression artérielle.
Légende : les valeurs moyennes sont accompagnées de la déviation standard ; C représente la position couchée ; D représente la position debout.

TABLEAU III : Etude de l'urée sanguine et de la créatinine plasmatique.
Légende : les valeurs sont accompagnées de la déviation standard.

TABLEAU IV : Etude de l'électrocardiogramme à la première et à la cinquième période.
Légende : Les valeurs moyennes sont accompagnées de leur déviation standard. Dans chaque case, à gauche, est représentée la valeur de la période I et, à droite, la valeur de la période V ; pour le T négatif, la fraction représente le rapport du nombre de cas où T est négatif au nombre total de cas.

TABLEAU V : Effets secondaires constatés au début du traitement (périodes III et IV).

* *

*

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - PETERS (J.)
Fondements pharmacologiques de la médication anti-hypertensive.
In Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker 1970,
Flammarion édit., 1970.

2 - FINNERTY (F.A.)
Hypertensive encephalopathy.
Amer. J. Med. 52 : 672, 1972.

3 - ONESTI (G.), SCHWARTZ (A.B.), KIM (K.E.), PAZ-MARTINEZ (V.), SWARTZ (C.H.)
Anti-hypertensive effect of clonidine.
Circul. Research (Suppl. II) 28 : 53, 1971.

4 - FREIS (E.D.)
The treatment of hypertension. Why, when and how.
Amer. J. Med. 52 : 664, 1972.

5 - FINNERTY (F.A.), DAVIDOV (M.D.), KAKAVIATOS (N.)
Relation of sodium balance to arterial pressure during drug-induced saluresis.
Circulation 37 : 175, 1968.

6 - FINNERTY (F.A.), DAVIDOV (M.D.), MROCREK (W.J.), GAVRILOVITCH(L.)
Influence of extracellular fluid volume on response to anti-hypertensive drugs.
Corcul. Research (Suppl.II) 26 : 71,1970.

7 - WINER (B.)
The anti-hypertensive actions of benzothiazides.
Circulation 23 : 211, 1961.

8 - MROCREK (W.J.), DAVIDOV (M.), GAVRILOVITCH (L.), FINNERTY(F.A.)
The value of aggressive therapy in the hypertensive patient with azotemia.
Circulation 40 : 893, 1969.

9 - SAFAR (M.), WEISS (Y.), MILLIEZ (P.)
Résultats non publiés.

10 - Mc ALLISTER (R.G.), VAN WAY (C.W.), DAYAIR (K.), ANDERSON (W.J.), TEMPLE (E.), MICHELAKIS (A.M.), COPPAGE (W.S.), OATES (J.A.)
Malignant hypertension : effect of therapy on renin and aldosterone.
Circul. Research (Suppl. II) 28 : 160, 1971.

* *

*

Vu le Président

signé:P.MILLIEZ

Vu le Doyen

signé:P.MILLIEZ

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R.MALLET